

WILLIAN VARGAS DA CRUZ

**PERFIL DE LIPOPROTEÍNAS NOS PACIENTES COM
SÍNDROME DE SJOGREN PRIMÁRIA**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina como requisito
para a conclusão do Curso de Graduação
em Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2009**

WILLIAN VARGAS DA CRUZ

**PERFIL DE LIPOPROTEÍNAS NOS PACIENTES COM
SÍNDROME DE SJOGREN PRIMÁRIA**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina como requisito
para a conclusão do Curso de Graduação
em Medicina.**

Coordenador do Curso: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereima

Orientador: Prof. Dr. Edelton Flavio Morato

Co-orientador: Prof. Dr. Ivânio Alves Pereira

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina**

2009

*“Não importa o que os outros pensam...
Não importa o que os outros digam...
Apenas confie em si e na sua capacidade.”*
Autor Desconhecido

*"O difícil se faz agora, o impossível demora
um pouquinho."*
Napoleão Bonaparte

AGRADECIMENTOS

Primeiramente aos meus pais, **Darci Alves da Cruz e Joara Aparecida Vargas da Cruz**, por todo o amor, carinho e por sempre apoiarem minhas escolhas e me fornecerem meios para que eu pudesse chegar até aqui.

À **Caroline Vargas da Cruz**, minha irmã e grande amiga.

À **Juliana Moreira**, minha namorada, amiga e grande parceira.

Ao restante da minha família, incluindo Avós, Avôs, tio, tias e primos, por em algum momento contribuírem de alguma maneira com minha formação.

Ao **Dr. Ivânio Alves Pereira**, pela orientação do mais alto nível científico, além de me demonstrar o que é a medicina, fazendo desta não apenas uma profissão, mas sim uma vida.

Ao **Dr. Edelton Flavio Morato**, grande professor e verdadeiro “paizão” de todos os alunos do curso de medicina, não somente pela valiosa co-orientação, mas também por ser um exemplo a seguir durante toda vida.

Aos **funcionários do SAME do Hospital Universitário da UFSC**, pelo auxílio na coleta de dados.

Aos meus colegas de internato, **Anderson Roberto Dallazen, Marlus Tavares Gerber e Vinicius Negri Dall’inha**, pela amizade e companheirismo ao longo dos anos de estudos médicos, compartilhando de alguns momentos ruins e grandes momentos bons.

RESUMO

Objetivos: Investigar o perfil de lipoproteínas dos pacientes com Síndrome de Sjögren (SS) e a sua associação com parâmetros clínicos da doença e marcadores laboratoriais de inflamação.

Método: Trata-se de um estudo caso-controle entre pacientes com SS e controles saudáveis. Foram analisados a prevalência de dislipidemia, e parâmetros clínicos e laboratoriais em 80 pacientes com diagnóstico de SS pelos critérios Americano-Europeu,¹ comparados com 65 indivíduos do grupo controle. Testes de associação entre a presença de dislipidemia com valores de proteína C reativa foram realizados. A associação de parâmetros clínicos da SS com os níveis de lipídios foram também investigados. Adotou-se como significância estatística um $p < 0,05$.

Resultados: Pacientes com SS não tiveram maior prevalência de dislipidemia quando comparado a indivíduos controle ($p=0,08$). A presença de leucopenia ($p=0,004$) e hipotireoidismo ($p<0,005$) foram mais frequentes nos pacientes com SS. Dislipidemia foi associada ao aumento da proteína C reativa (PCR) na SS ($p=0,027$), mas não a presença de hipergamaglobulia ($p=0,74$).

Conclusões: Diferente do lupus eritematoso sistêmico (LES) e artrite reumatóide (AR), SS não se associa a uma piora no perfil lipídico. No entanto, altos valores de PCR se associaram com dislipidemia. Assim, pacientes com SS e aumento da PCR, devem ter o perfil de lipoproteínas avaliado, com o objetivo de se iniciar estratégia terapêutica específica para prevenção de evento cardiovascular ou cerebrovascular.

ABSTRACT

Objective: To investigate the lipoprotein profile of patients with Sjögren's syndrome (SS) and its association with clinical parameters of disease and laboratory markers of inflammation.

Method: This is a case-control study among patients with SS and healthy controls. We analyzed the prevalence of dyslipidemia, and clinical and laboratory parameters in 80 patients with SS by the American-European criteria, compared with 65 individuals in the control group. Tests of association between the presence of dyslipidemia with values of C-reactive protein were performed. The associations of clinical parameters of the SS with the levels of lipids were also investigated. We adopted as a statistical significance $p < 0,05$.

Results: Patients with SS had no higher prevalence of dyslipidemia when compared to controls ($p = 0.08$). The presence of leukopenia ($p = 0.004$) and hypothyroidism ($p < 0.005$) were more frequent in patients with SS. Dyslipidemia was associated with increased C-reactive protein (CRP) in SS ($p = 0.027$) but not the presence of hipergamaglobulia ($p = 0.74$).

Conclusion: Unlike systemic lupus erythematosus (SLE) and rheumatoid arthritis (RA), SS is not associated with a worsening in lipid profile. However, high levels of CRP were associated with dyslipidemia. Thus, patients with SS and increased CRP, should be evaluated lipoprotein profile, with the aim of initiating specific therapeutic strategy for prevention of event cardiovascular or stroke.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anti-TPO	Auto Anticorpo anti-tiroperoxidase
APO-B	Apolipoproteína B
AR	Artrite Reumatóide
beta2-gp1	Glicoproteína1
CT	Colesterol Total
DCV	Doença Cardiovascular
DM	Diabetes Mellitus
EBV	Vírus Epstein-Barr
ECG	Eletrocardiograma
FR	Fator Reumatóide
HU	Hospital Universitário
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HCV	Vírus da Hepatite C
HDL-C	Colesterol de Lipoproteína de Alta Densidade
Hsp	Proteína de Choque Térmico
HT	Hematócrito
HB	Hemoglobina
IC	Intervalo de Confiança
IL	Interleucinas
IMC	Índice de Massa Corporal
LDL	Colesterol de Lipoproteína de Baixa Densidade
LDLox	Lipoproteína de Baixa Densidade Oxidada
LES	Lúpus Eritematoso Sistêmico
PCR	Proteína C-Reativa
RC	Razão de Chances
SAME	Serviço de Arquivo Médico
SASC	Serviço de Atendimento da Saúde à Comunidade
SS	Síndrome de Sjögren Primária
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG	Triglicerídeos

TSH	Hormônio Tireoestimulante
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina
VHS	Velocidade de Hemossedimentação
VLDL-C	Colesterol de Lipoproteína de Muito Baixa Densidade

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS E FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE SJÖGREN E INDIVÍDUOS DO GRUPO CONTROLE.....	08
TABELA 2 – PERFIL LIPÍDICO E GLICEMIA DOS PACIENTES COM SÍNDROME DE SJÖGREN E INDIVÍDUOS DO GRUPO CONTROLE.....	09
TABELA 3 – DISLIPIDEMIA NOS PACIENTES COM SÍNDROME DE SJÖGREN E INDIVÍDUOS DO GRUPO CONTROLE.....	09
TABELA 4 – PERFIL DE EXAMES COMPLEMENTARES E SEUS RESULTADOS EM PACIENTES COM SÍNDROME DE SJÖGREN.....	10
TABELA 5 – DISLIPIDEMIA NOS PACIENTES COM SÍNDROME DE SJÖGREN E PCR ELEVADA.....	10
TABELA 6 – DISLIPIDEMIA NOS PACIENTES COM SÍNDROME DE SJÖGREN COM HIPERGAMAGLOBULIA.....	10
TABELA 7 – LEUCOPENIA NOS PACIENTES COM SÍNDROME DE SJÖGREN E PACIENTES DO GRUPO CONTROLE.....	11
TABELA 8 – HIPOTIREOIDISMO NOS PACIENTES COM SÍNDROME DE SJÖGREN E PACIENTES DO GRUPO CONTROLE.....	11

LISTA DE ANEXOS

ANEXO I – CRITÉRIOS EUROPEUS MODIFICADOS PELO GRUPO DE CONSENSO AMERICANO-EUROPEU (2002).....	21
ANEXO II – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	23
ANEXO III – PROTOCOLO DO ESTUDO FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR NOS PACIENTES COM SÍNDROME DE SJOGREN PRIMÁRIA.....	24
ANEXO IV – <i>ADULT TREATMENT PANEL III</i>	26
ANEXO V – VALORES LABORATORIAIS DE REFERÊNCIA.....	27

LISTA DE APÊNDICES

APÊNDICE I – PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA.....	28
APÊNDICE II – FICHA DE AVALIAÇÃO	29

SUMÁRIO

FALSA FOLHA DE ROSTO.....	i
FOLHA DE ROSTO.....	ii
DEDICATÓRIA.....	iii
AGRADECIMENTOS.....	iv
RESUMO.....	v
<i>ABSTRACT</i>	vi
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS.....	vii
LISTA DE TABELAS.....	ix
LISTA DE ANEXOS.....	x
LISTA DE APÊNDICES.....	xi
SUMÁRIO.....	xii

1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Aspectos Clínicos da Síndrome de Sjögren.....	1
1.2 Diagnóstico da Síndrome de Sjögren.....	2
1.3 Inflamação, Auto-imunidade e Aterosclerose.....	2
1.4 Aterosclerose e Fatores de Risco para Doenças Cardiovasculares.....	3
1.5 Síndrome de Sjögren e Aterosclerose.....	3
2 OBJETIVOS.....	5
3 MÉTODOS.....	6
3.1 Delineamento da pesquisa.....	6
3.2 Local.....	6
3.3 Amostra.....	6
3.4 Procedimentos.....	6
3.4.1 Elaboração do protocolo.....	6
3.4.2 Aplicação do protocolo.....	7
3.5 Tratamento dos Dados e Análise estatística.....	7
3.6 Aspectos Éticos.....	7
4 RESULTADOS.....	8
5 DISCUSSÃO.....	12

6 CONCLUSÕES.....	16
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	17
NORMAS ADOTADAS.....	20
ANEXOS.....	21
APÊNDICES.....	28

1 INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos Clínicos da Síndrome de Sjögren

A síndrome de Sjögren (SS) é uma doença auto-imune caracterizada pela infiltração linfocitária em glândulas exócrinas e destruição do tecido glandular, com franca preferência por glândulas salivares e lacrimais.² Esta doença afeta principalmente o sexo feminino, com uma prevalência de 9 mulheres para um homem,^{3, 4} e inicia na maioria das vezes entre as idades de 30 e 60 anos.⁴ Pode existir como doença primária das glândulas exócrinas (SS) ou estar associada a outras doenças auto-imunes como artrite reumatóide (AR), lúpus eritematoso sistêmico (LES), esclerose sistêmica (ES), doença de Graves, dentre outras (SS secundária).¹

Foi descrita pela primeira vez através da observação de 4 casos em 1930 em Hygies, em um encontro da associação médica Sueca por Henrik Sjögren, estudante do 3º ano de Oftalmologia dessa escola.⁵

Fatores ambientais, como infecções virais prévias (vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, herpes vírus humano, vírus da hepatite C, dentre outros) ou bacterianas (*Helicobacter pylori*) já foram relacionadas como potenciais desencadeadores da resposta imune ao tecido glandular, devido a maior prevalência de soro-positividade destas infecções virais em pacientes com SS.¹

As manifestações clínicas correspondem à chamada “Síndrome Seca”, e os achados clínicos mais frequentes incluem:^{1,3}

- Manifestações Oculares, como irritação ocular, sensação de corpo estranho, queimação ocular, fotofobia, “choro sem lágrimas” e turvação visual. Alguns pacientes com comprometimento histológico lacrimal não apresentam sintomas oculares.

- Manifestações orais diversas, onde predomina a boca seca, cáries frequentes, necessidade de umedecer a boca frequentemente, necessidade da ingestão de líquidos durante a noite e com comprometimento da qualidade do sono, além da dificuldade na deglutição de alimentos sólidos, dor à deglutição, aftas e úlceras na mucosa labial, infecções bucais (principalmente candidíase), aumento no volume da glândula parótida (mais frequente na SS).

Além do acometimento ocular e oral é possível encontrar manifestações músculo-esqueléticas, respiratórias, genito-urinárias, cutâneas, vasculares e psiquiátricas.^{1,4}

O estabelecimento do diagnóstico da SS é fundamental para a instituição precoce do tratamento. Não há, até o momento, cura para a SS. O tratamento tem por objetivo o alívio

dos sinais e sintomas, com conseqüente melhora na qualidade de vida dos pacientes, além da modificação no curso da doença a fim de que as seqüelas sejam evitadas ou minimizadas.^{1, 4-6}

1.2 Diagnóstico da Síndrome de Sjögren

Não há uniformidade nos critérios para diagnóstico da SS.⁵ O fato de serem adotados diversos critérios diagnósticos propostos por diferentes entidades e sociedades para definir a SS, torna difícil ou quase impossível comparação entre os diversos estudos clínicos, principalmente com relação ao tratamento e aos dados epidemiológicos.¹ No final da década de 90 a comissão Européia aprovou um conjunto de critérios, os quais foram modificados em 2002 por membros de um grupo de consenso Americano-Europeu.¹ Estes critérios exibem cerca de 95% de sensibilidade e especificidade para diagnóstico de SS. A adoção desses critérios clínicos devem ajudar no diagnóstico de SS.⁴

Esses critérios são baseados em 6 itens^{1, 3-5, 7} (ANEXO 1) sendo eles: I. Sintomas oculares; II. Sintomas Orais; III. Sinais Oculares; IV. Histopatologia de Glândulas Salivares; V. Envolvimento das Glândulas Salivares; VI. Auto-Anticorpos.

Em pacientes sem qualquer doença associada, a presença de quatro dos seis itens indica SS. Em pacientes com uma doença parcialmente associada (por exemplo, uma doença do tecido conectivo), item I ou item II mais qualquer dois entre os itens III, IV e V indica SS secundária.^{3, 7, 8}

1.3 Inflamação, Auto-imunidade e Aterosclerose

Aterosclerose é um processo multifatorial que começa a surgir na infância, mas geralmente suas manifestações iniciam-se somente no decorrer da vida. O processo de aterosclerose é considerado como um processo imune-mediado do sistema vascular. Inflamação pode ser iniciada por diferentes mecanismos, podendo ser secundário a processos auto-imunes, doenças infecciosas e estado inflamatório geral.⁹⁻¹¹ Na população normal alguns marcadores inflamatórios sistêmicos tais como o fibrinogênio e principalmente a proteína C reativa (PCR) são os que estão mais associados aos mecanismos de aterogênese, o que está de acordo com o fato de a aterosclerose ser decorrente de um processo inflamatório na artéria, o que tem até mesmo levado alguns autores a sugerir a mudança da nomenclatura de aterosclerose para aterosclerite.^{9, 10, 12}

Além da inflamação, pesquisas recentes também sugerem a participação da auto-imunidade na patogênese da aterosclerose, com estudos que demonstraram a associação da

aterosclerose com anticorpos contra antígenos expressos nas placas de ateroma como anticorpos contra LDL oxidada (LDLox), proteínas de choque térmico (Hsp) 60 e Hsp 65, anticorpos contra fosfolipídios de membrana e contra beta2-glicoproteína1 (beta2-gp1).¹³⁻¹⁵

1.4 Aterosclerose e Fatores de Risco para Doenças Cardiovasculares

São considerados fatores de risco cardiovasculares aquelas características do indivíduo e que tendem a aumentar a probabilidade de doenças cardiovasculares. A existência de um fator de risco, não necessariamente leva o indivíduo a apresentar alguma doença, no entanto é sabido que amenizar esses fatores pode levar a uma redução na probabilidade de alguns eventos cardiovasculares ocorrerem.¹⁶

Nos últimos 30 anos, dislipidemia tem sido identificada como o maior fator de risco modificável para morte por doença cardiovascular, ainda que metade de todos os eventos coronarianos ocorra em pessoas sem dislipidemia.¹⁰

Além desse fator e dos fatores relacionados, a auto-imunidade e a inflamação citados anteriormente, outras associações são de extrema importância na gênese da aterosclerose e consequentemente no aumento do risco para doenças cardiovasculares, tais como o tabagismo, obesidade, sedentarismo, hipertensão arterial sistêmica (HAS), história familiar, dentre outros.¹⁷

1.5 Síndrome de Sjögren e Aterosclerose

Nos últimos anos doenças reumáticas auto-imunes têm sido associadas com altas taxas de morbi-mortalidade cardiovascular, secundária ao processo de aterosclerose. Este fenômeno pode ser atribuído tradicionalmente aos fatores de risco de aterosclerose e uso de drogas específicas, como corticosteróides, mas também pode ser atribuído a resultados de outros mecanismos de auto-imunidade e mecanismos inflamatórios agravados pelas doenças reumáticas auto-imunes.^{6, 11, 18}

Níveis alterados de lipídios têm sido relatados em pacientes principalmente em Artrite Reumatóide (AR) e Lúpus Eritematoso Sistêmico (LES).^{6, 19} Investigações detalhadas do perfil lipídico sérico ou da prevalência de aterosclerose em pacientes com SS ainda estão sendo realizados. O desenvolvimento precoce de aterosclerose parece causar um aumento na frequência de eventos cardiovasculares e mortes nestes pacientes.⁶

Em pacientes com SS, baixo HDL e altos níveis de colesterol total estão ambos associados com inflamação tecidual e marcadores sorológicos: os níveis de IgG séricos estão diretamente associados com HDL e colesterol total.⁶

No estudo de Lodde *et al.*⁶, HDL e níveis de colesterol total estão significativamente piores em pacientes com SS do que nos pacientes controle com sintomas de xerose. Na SS, baixo nível de colesterol total e HDL foram associados com sorologia ativa da doença.

É sabido que inflamação e auto-imunidade estão fortemente relacionadas a mecanismos aterogênicos e consequentemente a aumento no risco de doenças cardiovasculares. Sendo a SS uma doença auto-imune e de caráter inflamatório, fazem-se necessários mais estudos sobre tal associação, haja vista pouco número de publicações encontradas sobre essa correlação na literatura.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Avaliar o perfil lipídico dos pacientes com SS e a sua associação com parâmetros clínicos e laboratoriais da doença.

2.2 Específicos

- Calcular e comparar o perfil de lipoproteínas entre pacientes com síndrome de Sjögren primária e controles saudáveis.
- Calcular a razão de chances para pacientes com síndrome de Sjögren desenvolverem dislipidemia.
- Nos pacientes com Síndrome de Sjögren avaliar a positividade de certos marcadores de atividade e diagnóstico da doença comparando com a literatura.
- Tentar estabelecer uma correlação entre PCR elevada e hipergamablobulinemia com dislipidemia.
- Verificar a presença de hipotireoidismo nos pacientes com síndrome de Sjögren, além de calcular a razão de chances em pacientes com esta doença em desenvolver aquela.
- Por fim, verificar a presença de leucopenia nos pacientes com síndrome de Sjögren e calcular a razão de chance em nestes pacientes em desenvolver aquela.

3 MÉTODOS

3.1 Delineamento da pesquisa

Trata-se de um estudo observacional de caso-controle.

3.2 Local

Os prontuários de pacientes com SS do ambulatório de reumatologia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU/UFSC) e de uma clínica privada de reumatologia da cidade de Florianópolis foram analisados.

3.3 Amostra

O grupo de estudo constou de pacientes com diagnóstico de SS de acordo com os consenso Americano-Europeu¹ (anexo I). A amostra foi constituída de 100 prontuários analisados, excetuando-se os pacientes que preenchiam critérios de exclusão. Para todos os pacientes que fecharam os critérios de inclusão foi colhida a assinatura em termo de consentimento livre e esclarecido (anexo II), conforme normas correntes de Ética em Pesquisa em Seres Humanos.

Os critérios de exclusão utilizados no presente estudo foram: 1. Pacientes que não assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE); 2. Pacientes que assinaram o TCLE e no decorrer do estudo pediram para ser excluídos; 3. Pacientes com SS secundária; 4. Pacientes com dados incompletos para o preenchimento do protocolo

O grupo controle foi constituído por indivíduos atendidos em consultas de rotina no Serviço de Atendimento da Saúde à Comunidade do HU (SASC), sendo o mesmo protocolo utilizado na coleta de dados. Foram aleatoriamente selecionados 65 pacientes, predominantemente do sexo feminino nas faixas entre 30 e 70 anos.

Para definir o perfil lipídico dos pacientes foram usados os critérios definidos pelo *Adult Treatment Panel III* (ATPIII – anexo IV)^{17, 20} e também a classificação usada pela IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemia e Prevenção de Aterosclerose.²¹

Para as outras variáveis laboratoriais usadas no presente estudo, usaram-se como referência os valores utilizados pelo laboratório de análises clínica do HU-UFSC (anexo V).

3.4 Procedimentos

3.4.1 Elaboração do protocolo

O protocolo aplicado aos pacientes consistia em:

1 – Questionário elaborado pelos pesquisadores, constituindo-se de dados pessoais, epidemiológicos, clínicos e demográficos dos pacientes (Anexo III).

2 – Sinais e sintomas associados a SS (boca seca, ardência ocular, epífora, hiperemia ocular, dor articular, artrite, parotidite, manifestações cutâneas/púrpura, entre outros).

3 – Dados laboratoriais (FR, FAN, ANTI-RO, ANTI-LA, ELETROFORESE DE PROTEÍNAS, HEMOGRAMA, VHS, PCR, TSH, PERFIL LIPÍDICO, GLICEMIA DE JEJUM) provenientes de exames realizados após 12 horas de jejum na noite da véspera da consulta.

4 – Fatores de risco para doença cardiovascular (história familiar, tabagismo).

5 – Outros exames complementares (ECG, ECOCARDIOGRAMA, Raio X de Tórax, Exame do Sedimento Urinário).

6 – Uso de determinados medicamentos (terapia de reposição hormonal, estatinas).

3.4.2 Aplicação do protocolo

Os prontuários dos pacientes incluídos no estudo foram pesquisados no Serviço de Análise Médica e Estatística (SAME) do HU ou em uma clínica particular de reumatologia de Florianópolis e os dados relevantes foram anotados no protocolo.

3.5 Tratamento dos Dados e Análise Estatística

Para descrever as variáveis quantitativas foram calculadas as médias e os desvios-padrão, valores mínimos, máximos e medianos. As variáveis categóricas foram descritas por meio de suas frequências absolutas (n) e relativas (%). A associação entre as variáveis foi analisada por meio de testes de hipóteses apropriados ao tipo e à escala das mesmas (qui-quadrado de Pearson, exato de Fisher ou teste t de Student). Foram calculadas as razões de chances (RC) entre casos e controles e respectivos intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Foram consideradas significativas as diferenças quando valor de $p \leq 0,05$.²²

As análises foram realizadas através do aplicativo Stata SE9.

3.6 Aspectos Éticos

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa da Universidade Federal de Santa Catarina sob número 362/2008, apresentado em 15 de dezembro de 2008.

4 RESULTADOS

A análise comparativa das características demográficas e dos fatores de risco cardiovasculares entre os 80 pacientes com SS e os 65 pacientes incluídos no grupo controle não apresentou diferenças estatísticas significantes no que se refere ao sexo, cor, história familiar de doenças cardiovasculares, presença de DM ou a prática do tabagismo conforme demonstrado na tabela 1. A idade média dos pacientes com SS foi de 56 anos, com um DP de $\pm 13,5$ anos, não sendo observada diferença estatisticamente significativa entre casos e controles.

TABELA 1 - Características demográficas e fatores de risco cardiovasculares dos pacientes com Síndrome de Sjögren e indivíduos do grupo controle:

	SS (n=80)	CONTROLES (n=65)	p
Idade (anos) \pm DP§	56 \pm 13,5	53,3 \pm 40,4	0,2012
Sexo Feminino	77 (96,25) ‡	60 (92,31) ‡	0,3011¶
Cor Branca	74 (93,59) ‡	63 (96,52) ‡	0,3576¶
Tabagistas	12 (15,07) ‡	15 (23,08) ‡	0,23¶
HF DCV*	36 (45,07) ‡	25 (38,46) ‡	0,432¶
DM†	11 (13,75) ‡	13 (20) ‡	0,3139¶

* HF DCV= história familiar de doença cardiovascular

† DM= diabetes mellitus.

‡ Frequência (percentual)

§ DP = desvio padrão

|| Significância estatística avaliada pelo Teste t de student

¶ Significância Estatística Avaliada pelo teste de qui-quadrado de Pearson

Em relação ao perfil lipídico, a tabela 2 evidencia que pacientes com SS apresentaram valores similares do lipidograma e glicemia em relação aos pacientes do grupo controle, não existindo diferença significativa estatisticamente.

TABELA 2: Perfil lipídico e glicemia dos pacientes com Síndrome de Sjögren e indivíduos do grupo controle:

	SS	CONTROLES	p¶
Variável	Média (DP*)	Média (DP)	
HDL†	49,7 (13,5)	51 (11,5)	0,5589
LDL‡	131,58 (37,38)	130,62 (38,24)	0,8835
TG§	129,33 (81,04)	116,83 (53,49)	0,2919
CT 	204,05 (43,39)	206,55 (42,76)	0,7335
GLICEMIA	100,04 (51,37)	101,76 (32,35)	0,2308

* DP = desvio padrão

† HDL = lipoproteína de alta densidade

‡ LDL = lipoproteína de baixa densidade

§ TG = triglicerídeos

|| CT = colesterol total

¶ Para calculo do valor de p foi utilizado Teste t de student

A tabela 3 demonstra que pacientes com SS, apesar de terem um risco estimado aumentado de 1,9 vezes para desenvolver dislipidemia, essa diferença não se faz estatisticamente significativa (IC 95 0,86-4,24) com p=0,0805.

TABELA 3: Dislipidemia nos pacientes com Síndrome de Sjögren e indivíduos do grupo controle:

	Eulipidêmico		Dislipidêmico		RC‡ (IC§ 95%)	p†
	n	%	n	%		
Controles*	25	38,5	40	61,5	1,00	
Pacientes SS*	18	24,66	55	75,34	1,90 (0,86-4,24)	0,0805

* Frequência (porcentagem) da presença de dislipidemia nos pacientes com SSJ e nos indivíduos do grupo controle

† Para significância estatística foi utilizado o teste de qui-quadrado de Pearson

‡ Razão de Chances

§ Intervalo de Confiança

Na tabela 4 é possível constatar os principais exames laboratoriais solicitados nos pacientes com SS e observar a positividade dos mesmos, tanto em números absolutos como em porcentagem.

TABELA 4: Perfil de exames complementares e seus resultados em pacientes com Síndrome de Sjögren:

VARIÁVEL	Exame Presente		Exame Alterado	
	n*	%†	n‡	%§
Linfopenia	78	97,5	29	37,17
Hipergamaglobulia	80	100	16	20
Fator Reumatóide	79	98,75	48	60,76
FAN 	79	98,75	57	72,15
Vírus C¶	61	76,25	2	3,28
Anti TPO**	38	47,5	12	31,58
Biópsia Labial	10	12,5	6	60
PCR††	78	97,5	30	38,46

* número de exames presentes em um total de 80 pacientes

† porcentagem de exames presentes em um total de 80 pacientes

‡ número de exames alterados

§ porcentagem de exames alterados dentre o número de exames realizados para cada variável

|| Fator antinúcleo

¶ Vírus da Hepatite C

** Anticorpo anti-tiroperoxidase

†† Proteína C Reativa.

Podemos observar, através da tabela 5, que pacientes com PCR acima dos valores normais de referência têm uma maior tendência a apresentar dislipidemia, fato este não demonstrado nos pacientes com hipergamaglobulia (tabela 6).

TABELA 5: Comparação entre PCR elevada e dislipidemia nos pacientes com SS:

	Dislipidêmico	Eulipidêmico	p†
	n= 53	n=18	
PCR* Elevada	25 (47,17%)	3 (16,67%)	0,027

* Proteína C Reativa

† Significância estatística avaliada pelo teste exato de Fisher

TABELA 6: Comparação entre hipergamaglobulia e dislipidemia nos pacientes som SS:

	Dislipidêmico	Eulipidêmico	P*
	n= 55	n=18	
Hipergamaglobulia	13 (23,64%)	3 (16,67%)	0,745

* Significância estatística avaliada pelo teste exato de Fisher.

A tabela 7 evidencia que pacientes com SS tem um risco estimado aumentado de 3,19 vezes (IC 95% entre 1,33-8,08) com valor de $p=0,004$ para desenvolver leucopenia quando comparados com os indivíduos do grupo controle.

TABELA 7: Leucopenia nos pacientes com Síndrome de Sjögren e pacientes do grupo controle:

	Sem Leucopenia		Leucopenia		RC† (IC‡ 95%)	P*
	n	%	n	%		
Controles	54	84,38	10	15,62	1,00	
Pacientes SS	49	62,82	29	37,18	3,19 (1,33-8,08)	0,0042

* Para significância estatística foi utilizado o teste de qui-quadrado de Pearson

† Razão de chances

‡ Intervalo de confiança

A tabela 8 faz uma comparação entre o risco de hipotireoidismo nos pacientes com SS e indivíduos do grupo controle, demonstrando que aqueles apresentam um risco estimado aumentado de 6,87 vezes (IC 95% entre 1,48-63,81) com $p=0,005$ para desenvolver hipotireoidismo quando comparados com pacientes do grupo controle.

TABELA 8: Hipotireoidismo nos pacientes com Síndrome de Sjögren e pacientes do grupo controle:

	Eutireoidismo		Hipotireoidismo		RC† (IC‡ 95%)	P*
	n	%	n	%		
Controles	49	96,08	2	3,92	1,00	
Pacientes SS	57	78,08	16	21,92	6,87 (1,48-63,81)	0,0051

* Para significância estatística foi utilizado o teste de qui-quadrado de Pearson

† Razão de chances

‡ Intervalo de confiança

5 DISCUSSÃO

Este é um dos poucos estudos que avaliou o perfil lipídico e consequentemente o risco de doenças cardiovasculares nos pacientes portadores de SS primária. Através do mesmo, foi possível constatar que os pacientes com SS tiveram um número maior no percentual de dislipidemia quando comparados aos pacientes do grupo controle, embora tal diferença não tenha se mostrado estatisticamente significativa (tabela 3), diferindo dos resultados encontrado por Lodde *et.al.*⁶

Mantendo a linha de raciocínio entre a associação de doenças auto-imunes e dislipidemia, a literatura nos traz vários estudos geralmente em torno da AR e do LES.^{12, 18} A imensa maioria desses trabalhos envolvendo principalmente essas enfermidades nos demonstra que tais doenças, por seu caráter inflamatório, têm valores alterados de CT, HDL, TG e LDL,¹⁰ levando um aumento na aterogênese,^{11, 22} e como consequência um aumento no risco de eventos cardiovasculares.^{10, 11, 18}

No presente estudo, tanto o grupo de pacientes com SS e pacientes controle foram predominantemente do sexo feminino (>90% em ambos grupos – tabela 1), fato importante, haja vista que em estudos na população geral tem demonstrado que há uma maior prevalência de aterosclerose no sexo masculino. Outros fatores de risco clássicos para o aumento de DCV^{17, 21} como DM, tabagismo, e história familiar de DCV estavam distribuídos nos dois grupos de uma forma que não houve significância estatística (tabela 1), o que permitiu comparar o risco de chances real para dislipidemia entre os dois grupos.

A idade entre os grupos também foi similar (tabela 1), o que é importante, pois a incidência de eventos cardiovasculares aumenta com a idade, independente de raça e sexo. O desenvolvimento de DCV em indivíduos abaixo dos 40 anos não é usual.¹⁶ de acordo com as recomendações do NCEP²⁰, idade acima de 45 anos e acima de 55 anos é considerado como fator de risco independente em homens e mulheres, respectivamente.

Ao comparar o perfil lipoprotéico entre pacientes com SS e pacientes do grupo controle (tabela 2), observou-se uma similaridade de praticamente todo lipidograma dos pacientes com SS em relação ao grupo controle (exceção do CT) sem tal achado demonstrar significância estatística. Por outro lado, Lodde *et al.*⁶ apresentou um resultado mais desfavorável nos valores de CT e HDL. Os estudos já realizados da análise dos níveis de lipoproteínas em pacientes com SS são escassos e têm demonstrado um perfil de lipoproteínas

aterogênico, o qual também é encontrado em outras doenças reumáticas^{11, 23} como o LES¹⁸, AR¹², Síndrome do Anticorpo Antifosfolípide¹³, além de outras condições inflamatórias sistêmicas e também em doenças infecciosas, onde temos menores níveis de HDL, maiores valores de colesterol total, LDL e triglicerídeos.¹²

Diferindo do que é encontrado na literatura para as doenças reumáticas, em nosso estudo não foi possível constatar que pacientes com SS tivessem uma razão de chances significativamente aumentada em ter dislipidemia quando comparados com pacientes do grupo controle (tabela 3).

Vaudo *et al.*¹⁹ conseguiu demonstrar em seu estudo que pacientes com SS tiveram uma espessura da camada intimo-medial tanto das artérias carótida como da artérias femorais, superior quando comparada a indivíduos controle sem SS. Este fato já foi demonstrado em outras doenças auto-imunes como LES e AR¹¹.

Para enfatizar a questão citada anteriormente entre a associação de inflamação e aterosclerose, segundo Rosval *et. al.*²⁴ em 2008, os níveis das principais proteínas de fase aguda inflamatória, como a PCR e fibrinogênio foram estudados para predizer eventos cardiovasculares agudos em estudos prospectivos. O marcador inflamatório PCR foi associado com a presença de aterosclerose e de duplicar o risco de futuros eventos cardiovasculares, quando superior a 3mg/dl.

Já Rizzo *et. al.*²⁵ em 2009 realizaram uma coorte comparando pacientes com diagnóstico de HAS e pacientes normotensos e demonstraram a influência da PCR, além dos tradicionais fatores de risco cardiovasculares, no desfecho de situações cardio e cerebrovasculares. Através disso, seu estudo foi capaz de destacar o papel da inflamação (particularmente elevados níveis de PCR) em um acelerado desenvolvimento e progressão para aterosclerose em pacientes com hipertensão arterial.

Por fim, outro estudo interessante que segue a mesma linha, foi o realizado por Roslova *et. al.*²⁶ em 2008, o qual tentou demonstrar uma associação de PCR com DM. No entanto, durante seu estudo foi verificado que não houve diferença estatisticamente significativa nos valores de glicemia de jejum entre pacientes com PCR normal ou alterada, mas confirmou que as proteínas de fase aguda (principalmente PCR e fibrinogênio) se correlacionavam de maneira inversamente proporcional com os valores de HDL-C e diretamente proporcional com as demais lipoproteínas, inclusive com a APO-B (sabidamente aterogênica).

No presente estudo, foram analisados os valores da PCR dos pacientes com SS e definido um valor de corte (normal <3,1) entre a normalidade e o valor alterado (tabela 5).

Dos 80 pacientes com SS, obteve-se o resultado de 78 exames (97,5%), sendo que destes encontrou-se valores alterados em 30 pacientes (38,46% do total de pacientes com exames), semelhantes aos encontrados na literatura, dessa forma foi possível constatar que praticamente todos pacientes com PCR alterada se encontravam com dislipidemia.

Há na literatura alguns relatos mais antigos de casos demonstrando que pacientes com mieloma múltiplo (uma discrasia plasmocitária produtora de imunoglobulinas), possuíam uma hiperlipidemia extremamente refratária às terapias convencionais²⁷. Com isso, procurou-se obter neste estudo a associação da presença de hipergamaglobulia com piora no perfil lipídico dos pacientes com SS, pois é sabido que pacientes com síndrome de Sjögren tem uma chance aumentada de ter aumento da fração gama em sua eletroforese de proteínas, além de uma chance maior de pseudolinfoma e linfoma propriamente dito.^{8, 28, 29} No entanto, diferente dos resultados estatisticamente significantes encontrados na associação entre PCR e dislipidemia, esse fato não ocorreu.

Dos 80 pacientes com SS, 79 possuíam a pesquisa de fator reumatóide, sendo que desses, 48 (60,78%) tinham o exame com valores considerados positivos (tabela 4), o que diferiu um pouco entre a literatura atual.

Ao tratar-se da positividade do FAN (tabela 4), encontrou-se neste estudo uma positividade em torno de 73% (57 exames positivos dos 79 realizados), fato esse que foi semelhantes aos encontrados por Liquidato *et. al*³ e também por Rehman *et. al*.⁵

É citado na literatura que há uma correlação importante entre a presença de certos vírus como o da hepatite C e o EBV (vírus Epstein-Barr) na gênese da SS⁴, e que principalmente o HCV estaria positivo em um grande número desses pacientes^{4, 5}. No entanto, em nosso estudo encontrou-se a positividade para tal vírus em apenas dois (3,28%) pacientes entre os sessenta e um exames realizados. No estudo de Liquidato *et. al*³, dos 15 pacientes estudados com a doença nenhum era positivo para o HCV.

Pacientes com SS muitas vezes têm alterações no hemograma, incluindo diferentes tipos de citopenias que podem ser a primeira manifestação laboratorial. Estudos transversais têm descrito uma prevalência de citopenias acima de 30% nesses pacientes.^{30, 31} Em 2002 Friedman *et. al*³² descreveram 2 e analisaram mais 11 casos descritos anteriormente na literatura onde pacientes com diagnóstico de SS apresentaram verdadeiros quadros de citopenias, principalmente das células brancas, onde em alguns pacientes encontrou-se essas células com contagem inferior a 1000 células/ μ L. Briton-Zerón *et. al*³³ em uma coorte com finalização recente, demonstraram que dos 300 pacientes incluídos inicialmente, 90 (30%) vieram a desenvolver neutropenia.

No presente estudo, observou-se que dos 78 pacientes com hemograma presente, 29 (37%), apresentaram leucopenia (tabela 4). Tal resultado difere de Skopouli *et. al.*³⁰ e Ramos-Casals *et. al.*³¹, que encontraram em torno de 12 e 16%, respectivamente. Independente dos diferentes valores encontrados tanto neste estudo como nos trabalhos presentes na literatura, o fato é que em todos se demonstrou uma propensão nos pacientes com SS a desenvolver citopenias. Para fortalecer ainda mais este fato, também se fez uma comparação entre a presença ou não de leucopenia entre casos e controles, demonstrando que pacientes com SS apresentaram uma razão de chances aumentada em 3,19 vezes ($p=0,004$) para desenvolvê-la quando comparada ao grupo controle (tabela 7).

Outro órgão freqüentemente acometido nos pacientes com SS é a tireóide. Seu acometimento pode se dar tanto na forma de hipotireoidismo como hipertireoidismo, sendo aquele mais freqüente na maioria dos estudos.³⁴ Normalmente a explicação para esse fato é que os eventos relacionados as doenças de tireóide também apresentam um evento de auto-imunidade presente (tireoidite de Hashimoto).^{35, 36}

Em 1991, Kelly *et. al.*³⁷ estudaram 100 pacientes com SS. A maioria dos pacientes foram mulheres entre 40-60 anos. Doença de tireóide foi relativamente comum (14%), hipotireoidismo foi encontrado em 11%, e hipertireoidismo em 3%. Bouanani *et. al.*³⁸ estudaram 26 pacientes com SS e neles encontraram uma prevalência de 19% de hipotireoidismo e 31% de doenças de tireóide.

No presente estudo, avaliou-se apenas a presença de hipotireoidismo, além de analisar a razão de chances entre pacientes com SS e indivíduos do grupo controle (tabela 8). A prevalência de hipotireoidismo foi de 22% em 73 pacientes pesquisados, valor próximo ao encontrado no estudo de Bouanani *et. al.*³⁸ Já ao avaliar-se o risco entre os dois grupos, nota-se que pacientes com Sjögren tiveram um risco estimado de aproximadamente 7 vezes ($p=0,005$) quando comparado ao grupo de indivíduos saudáveis, mais uma vez evidenciando a estreita relação entre SS e Hipotireoidismo.

Em 1995, Perez *et. al.*³⁵ estudaram a função tireoidiana de 33 pacientes com SS primária e encontraram disfunção tireoidiana em 45% destes pacientes, tireoidite auto-imune em 24%, hipotireoidismo em 33% e hipertireoidismo em 6%. Anti-TPO, anti-tireoglobulina, anti-tiroxina e anti-triiodotiroxina foram positivas em 45%, 18%, 42% e 36%, respectivamente. No presente estudo, foi possível observar apenas a presença da positividade do anti-TPO, que foi de 31,5%, um pouco abaixo aos valores encontrados por Perez *et. al.*³⁵ no entanto, superior aos valores encontrado por Tunc *et. al.*³⁶ que foi de apenas 9%.

6 CONCLUSÕES

Diante dos resultados encontrados, conclui-se que:

1. Em geral os pacientes com SS não apresentaram perfil lipídico desfavorável quando comparado com um grupo controle.
2. Dislipidemia foi mais freqüente no subgrupo de pacientes com SS que apresentam níveis de PCR elevada, sugerindo uma possível associação do perfil lipídico alterado com inflamação sistêmica.
3. Não houve associação da presença de hipergamaglobulia com piora no perfil lipídico dos pacientes com SS nesse estudo.
4. Alterações dos parâmetros hematológicos são comuns nos pacientes com SS e incluem leucopenia e hipergamaglobulia.
5. Hipotireoidismo e anticorpos anti-TPO positivos secundário a presença de Tireoidite de Hashimoto foi freqüente em pacientes com SS nesse estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Felberg S, Dantas PEC. Diagnóstico e tratamento da síndrome de Sjögren. Arquivos Brasileiros de Oftalmologia. 2006;69:959-63.
2. Barcellos KSA, Andrade LEC. Histopatologia e imunopatologia de glândulas salivares menores de pacientes com síndrome de Sjögren (SSj). Revista Brasileira de Reumatologia. 2005;45:215-23.
3. Liquidato BM, Bussoloti Filho I, Camargo ACK, Soler RdC. Aspectos do diagnóstico na Síndrome de Sjögren. Revista Brasileira de Otorrinolaringologia. 2002;68:363-7.
4. Carsons S. A review and update of Sjogren's syndrome: manifestations, diagnosis, and treatment. Am J Manag Care. 2001 Sep;7(14 Suppl):S433-43.
5. Rehman HU. Sjogren's syndrome. Yonsei Med J. 2003 Dec 30;44(6):947-54.
6. Lodde BM, Sankar V, Kok MR, Leakan RA, Tak PP, Pillemer SR. Serum lipid levels in Sjogren's syndrome. Rheumatology (Oxford). 2006 Apr;45(4):481-4.
7. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al. Classification criteria for Sjogren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. Ann Rheum Dis. 2002 Jun;61(6):554-8.
8. Cecil. Tratado de Medicina Interna. 22 ed. Rio de Janeiro: Elsevier Ltda; 2004.
9. Doria A, Sherer Y, Meroni PL, Shoenfeld Y. Inflammation and accelerated atherosclerosis: basic mechanisms. Rheum Dis Clin North Am. 2005 May;31(2):355-62, viii.
10. Willerson JT, Ridker PM. Inflammation as a cardiovascular risk factor. Circulation. 2004 Jun 1;109(21 Suppl 1):II2-10.
11. Shoenfeld Y, Gerli R, Doria A, Matsuura E, Cerinic MM, Ronda N, et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases. Circulation. 2005 Nov 22;112(21):3337-47.
12. Pereira IA. Aterosclerose na Artrite Reumatóide e sua Associação com Auto-Imunidade Humoral. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo 2006.
13. Matsuura E, Kobayashi K, Tabuchi M, Lopez LR. Accelerated atheroma in the antiphospholipid syndrome. Rheum Dis Clin North Am. 2006 Aug;32(3):537-51.
14. Staub HL, Franck M, Ranzolin A, Norman GL, Iverson GM, von Muhlen CA. IgA antibodies to beta2-glycoprotein I and atherosclerosis. Autoimmun Rev. 2006 Dec;6(2):104-6.

15. Mehta TA, Greenman J, Ettelaie C, Venkatasubramaniam A, Chetter IC, McCollum PT. Heat shock proteins in vascular disease--a review. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005 Apr;29(4):395-402.
16. Lahoz C, Mostaza JM. [Atherosclerosis as a systemic disease]. *Rev Esp Cardiol*. 2007 Feb;60(2):184-95.
17. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001 May 16;285(19):2486-97.
18. Svenungsson E, Jensen-Urstad K, Heimbürger M, Silveira A, Hamsten A, de Faire U, et al. Risk factors for cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. *Circulation*. 2001 Oct 16;104(16):1887-93.
19. Vaudo G, Bocci EB, Shoenfeld Y, Schillaci G, Wu R, Del Papa N, et al. Precocious intima-media thickening in patients with primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum*. 2005 Dec;52(12):3890-7.
20. Brewer HB, Jr. New features of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III lipid-lowering guidelines. *Clin Cardiol*. 2003 Apr;26(4 Suppl 3):III19-24.
21. Sposito AC, Caramelli B, Fonseca FAH, Bertolami MC, Afiune Neto A, Souza AD, et al. IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose: Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2007;88:2-19.
22. Garcia-Moll X. [Inflammation, atherosclerosis, classic cardiovascular risk factors, biostatistics, clinical significance. Where are we?]. *Rev Esp Cardiol*. 2007 Dec;60(12):1220-2.
23. Szekanecz Z, Koch AE. Vascular involvement in rheumatic diseases: 'vascular rheumatology'. *Arthritis Res Ther*. 2008;10(5):224.
24. Rosvall M, Engstrom G, Berglund G, Hedblad B. C-reactive protein, established risk factors and social inequalities in cardiovascular disease - the significance of absolute versus relative measures of disease. *BMC Public Health*. 2008;8:189.
25. Rizzo M, Corrado E, Coppola G, Muratori I, Mezzani A, Novo G, et al. The Predictive Role of C-Reactive Protein in Subjects with Hypertension and Subclinical Atherosclerosis. *Intern Med J*. 2009 Mar 23.
26. Rosolova H, Petrlova B, Simon J, Sifalda P, Sipova I. High-sensitivity C-reactive protein and the hypertriglyceridemic waist in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Med Sci Monit*. 2008 Aug;14(8):CR411-5.
27. Fukudome K, Kato J, Ohashi T, Yamamoto Y, Eto T. Hyperlipidemia associated with multiple myeloma. *Intern Med*. 1996 Apr;35(4):337-40.
28. Katsikis PD, Youinou PY, Galanopoulou V, Papadopoulos NM, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Monoclonal process in primary Sjogren's syndrome and cross-reactive idiotype associated with rheumatoid factor. *Clin Exp Immunol*. 1990 Dec;82(3):509-14.

29. Lee J, Chang JE, Cho YJ, Han WS. A case of reactive plasmacytosis mimicking multiple myeloma in a patient with primary Sjogren's syndrome. *J Korean Med Sci.* 2005 Jun;20(3):506-8.
30. Skopouli F, Dafni U, Ionnidis J. Clinical evolution, and morbidity and mortality of primary Sjogren's syndrome. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;29:296-304.
31. Ramos-Casals M, font J, Garcias-Carrasco M, Brito M, Rosas J, Calvo-Alen J, et al. Primary Sjögren syndrome: hematologic patterns of disease expression. *Medicine (Baltimore).* 2002;81:281-92.
32. Friedman J, Klepfish A, Miller EB, Ognenovski V, Ike RW, Schattner A. Agranulocytosis in Sjögren's Syndrome: Two Case Reports and Analysis of 11 Additional Reported Cases. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;31(5):338-45.
33. Brito-Zerón P, Soria N, Muñoz S, Bové A, Akasbi M, Belenguer R, et al. Prevalence and Clinical Relevance of Autoimmune Neutropenia in Patients with Primary Sjögren's Syndrome. *Seminars in Arthritis and Rheumatism.* 2009;38(5):389-95.
34. Jara LJ, Navarro C, Brito-Zeron Mdel P, Garcia-Carrasco M, Escarcega RO, Ramos-Casals M. Thyroid disease in Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol.* 2007 Oct;26(10):1601-6.
35. Perez B, Kraus A, Lopez G, Cifuentes M, Alarcon-Segovia D. Autoimmune thyroid disease in primary Sjögren's syndrome. *Am J Med.* 1995;99:480-4.
36. Tunc R, Gonen MS, Acbay O, Hamuryudan V, Yazici H. Autoimmune thyroiditis and anti-thyroid antibodies in primary Sjogren's syndrome: a case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2004 May;63(5):575-7.
37. Kelly C, Foster H, Pal B, Gardiner P, Malcom A, Charles P, et al. Primary Sjögren syndrome in north east England - a longitudinal study. *Br J Rheumatol.* 1991;30:437-42.
38. Bouanani M, Bataille R, Piechaczyk M, Salhi S, Paul B, Bastilde M. Autoimmunity to human thyroglobulin. Respective epitopic specificity patterns of anti-human thyroglobulin autoantibodies en patients with Sjögren's syndrome and patients with Hashimoto's thyroiditis. *Arthritis Rheum.* 1991;34:1585-93.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 17 de Novembro de 2005.

ANEXO I

Critérios europeus modificados pelo Grupo de Consenso Americano-Europeu (2002)⁷:

<p>1. Sintomas oculares</p> <p>Pelo menos uma resposta afirmativa para uma das três questões formuladas abaixo:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Tem problemas oculares diários e persistentes relacionados a quadro de olho seco há mais de três meses? b) Tem sensação de areia ou queimação ocular? c) Usa colírios lubrificantes mais de três vezes ao dia?
<p>2. Sintomas orais</p> <p>Pelo menos uma resposta afirmativa para uma das três questões formuladas abaixo:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Tem sensação de boca seca há mais de três meses? b) Tem inchaço recorrente ou persistente das glândulas salivares, na idade adulta? c) Sente necessidade de ingerir líquidos para ajudar na deglutição de alimentos sólidos?
<p>3. Sinais oculares</p> <p>Evidencia de modo objetivo o comprometimento ocular, quando pelo menos um dos dois testes abaixo é positivo.</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Teste de Shirmer I (menor ou igual a 5mm em 5 minutos) b) Rosa Bengala (maior ou igual a 4 pontos na escala de Bijsterveld)
<p>4. Achados histopatológicos</p> <p>Aglomerção de pelo menos 50 células mononucleares numa biópsia de 4mm² da glândula salivar</p>
<p>5. Comprometimento da glândula salivar</p> <p>Evidencia de modo objetivo o comprometimento das glândula salivares, com pelo menos um dos três métodos abaixo.</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Cintilografia da glândula salivar b) Sialografia da glândula parótida c) Fluxo salivar sem estímulo reflexo (menor ou igual 1,5mL em 15 minuto)
<p>6. Auto-anticorpos</p>

Presença de pelo menos um dos seguintes autoanticorpos séricos:

- a) Anticorpos contra os antígenos Ro/SSA ou La/SSB
- b) Anticorpos antinuclear
- c) Fator Reumatóide

Crítérios de exclusão: Linfoma pré-existente, AIDS, sarcoidose ou doença enxerto x hospedeiro

Provável SSJ primária: Presença de pelo menos 3 dos 6 itens.

SSJ primária: presença de pelo menos 4 dos 6 itens (aceitando como padrão sorológico positivo apenas SSA ou SSB).

Provável SSJ secundária: Combinação da resposta positiva para os itens 1 ou 2 com pelo menos 1 item positivo entre as questões 3,4 ou 5.

SSJ secundária: combinação da resposta positiva para os itens 1 ou 2 com pelo menos 2 itens positivos entre as questões 3,4 ou 5.

ANEXO II

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

(Transcrito do Projeto Original)

FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR NOS PACIENTES COM SÍNDROME DE SJOEGREN PRIMÁRIA

Prezado(a) Sr(a). _____, meu nome é Willian Vargas da Cruz e sou estudante do curso de Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), possuidora da matrícula 04154495.

No último ano da faculdade costumamos elaborar um trabalho científico de conclusão de curso (TCC), que nos serve como parte do processo de formação profissional médica. O tema do trabalho proposto por mim foi “Fatores de Risco Cardiovascular nos Pacientes com Síndrome de Sjögren”

Neste trabalho, investigarei a prevalência da doença e de suas características como sexo, idade, sintomas, complicações, alterações no perfil lipídico (colesterol total aumentado, triglicerídeos aumentados, colesterol HDL diminuído, colesterol LDL aumentando). Tentarei demonstrar que pacientes com síndrome de Sjögren possuem um risco de doenças cardiovascular maior devido alterações nesse perfil lipídico. Ele permitirá avaliar as condutas adotadas especificamente para a Grande Florianópolis, visando posterior entendimento, melhoria do serviço e otimização do tratamento com redução do risco cardiovascular. Todos os seus dados necessários encontram-se armazenados em prontuários do SAME do HU ou em prontuários sob responsabilidade do seu médico particular.

Identificarei os pacientes através das iniciais do seu nome e estipularei um número como código delas. Esta estratégia de sigilo adotada permitirá que sua privacidade se mantenha preservada, não havendo nenhuma espécie de ônus aos pacientes.

Peço autorização para a sua inclusão, bastando apenas assinar no espaço abaixo e reenviar este termo por correspondência para o meu endereço*. Se não concordar com a participação basta reenviar em branco o termo. Coloco-me à disposição para esclarecer qualquer dúvida através dos telefones (48) 33333868/ (48)99181190.

Assinatura da paciente

Assinatura do pesquisador

_____, _____ de _____ de _____.

*A correspondência já está com selo de retorno incluso, dispensando qualquer custo financeiro adicional.

ANEXO III**FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR NOS PACIENTES COM SÍNDROME DE SJOJREN PRIMÁRIA**

REGISTRO Pesquisa: _____

DADOS PESSOAIS:

NOME: _____ PRONTUÁRIO/HU: _____

SEXO: ()M ()F IDADE: _____ anos COR da Pele: _____

FAMILIAR: ()PAI ()MÃE ()IRMÃOS ()TIOS ()AVÓS ()FILHOS ()OUTROS

FONE: _____

SINAIS/SINTOMAS:

BOCA SECA: ()S ()N ARDÊNCIA OCULAR: ()S ()N

EPÍFORA: ()S ()N HIPEREMIA OCULAR: ()S ()N

DOR ARTICULAR: ()S ()N ARTRITE: ()S ()N

PAROTIDITE: ()S ()N MANIFESTAÇÕES CUTÂNEA/PÚRPURA: ()S ()N

Alteração NERVO PERIFÉRICO: ()S ()N

MAIFESTAÇÕES RESPIRATÓRIAS: ()S ()N

DISFAGIA/DISPEPSIA: ()S ()N

OUTROS: _____

EXAMES COMPLEMENTARES:

FATOR REUMATÓIDE: ()P ()N

FAN: ()P ()N PADRÃO FAN: _____

ANTI-RO: ()P ()N ANTI-LA: ()P ()N

EletroForese de Proteínas/Fração GAMA: _____

Ht: _____ Hb: _____ LEUC: _____ LINF: _____ PLAQ: _____

VHS: _____ Prot. C Reativa: _____

TSH: _____ ANTI-TPO: ()P ()N
VÍRUS C: ()P ()N ANTI-HIV: ()P ()N
BX de LÁBIO: ()S ()N LAUDO: _____
RX de TÓRAX ALTERADO: ()S ()N QUAL ALTERAÇÃO? _____
PU/ALTERAÇÃO SEDIMENTO URINÁRIO: ()S ()N

DOENÇAS ASSOCIADAS:

Tireoidite de HASHIMOTO: ()S ()N DIABETES MELLITUS: ()S ()N
OUTRA Doença AUTO-IMUNE: _____
GAMOPATIA MONOCLONAL: ()S ()N LINFOMA: ()S ()N

RISCO CARDIOVASCULAR:

TABAGISMO: ()S ()N HISTÓRIA FAMILIAR de DCV: ()S ()N
ECO/ALTERAÇÃO ISQuêmica: ()S ()N ECG/ALTERAÇÃO ISQuêmica: ()S ()N
HDL: _____
LDL _____ TRIGLICERÍDEOS: _____
GLICEMIA de JEJUM: _____
PESO _____ kg. ALTURA _____ m.
IMC _____ kg/m² CINTURA ABDOMINAL _____ cm.
ESTATINA: _____
TERAPIA HORMONAL: _____
COLESTEROL TOTAL: _____
COL/HDL: _____

ANEXO IV

Adult Treatmentt Panel III – Classificação do colesterol de lipoproteínas de baixo peso molecular, colesterol total, colesterol de lipoproteínas de alto peso molecular, e triglicerídeos

Valores dos Lipídeos	Classificação
LDL-C (mg/dl) <100 100 – 129 130 – 159 160 – 189 >189	Ótimo Próximo ao Ótimo Limite Alto Muito Alto
Colesterol Total (mg/dl) <200 200-239 >239	Desejável Limite Alto
HDL-C (mg/dl) <40 >59	Baixo Alto
Triglicerídeos (mg/dl) <150 150 – 199 200 – 499 >500	Normal Limite Alto Muito Alto

ANEXO V
Valores laboratoriais de referência.

Leucócitos	4500 - 11000
VHS	
Homens	Até 15
Mulheres	Até 20
PCR	<3,1
TSH	0,8 – 5,5

APÊNDICE I

Parecer consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos da Universidade Federal De Santa Catarina



PARECER CONSUBSTANCIADO PROJETO Nº 362/08

I – Identificação:

Data de entrada no CEP: 28/11/2008.

Título do Projeto: Fatores de risco cardiovascular nos pacientes com Síndrome de Sjögren.

Pesquisador Responsável: Edelson Flávio Morato.

Pesquisador Principal: Willian Vargas da Cruz.

Propósito: A pesquisa em questão se vincula ao TCC da Graduação em Medicina.

Instituição onde se realizará: Hospital Universitário Prof. Polydoro Ernani de São Thiago da UFSC.

II - Objetivos:

Geral: Demonstrar a associação entre a Síndrome de Sjögren e um perfil lipídico desfavorável para os portadores de tal doença.

III - Sumário do Projeto:

Trata-se de pesquisa com caráter retrospectivo, transversal, com coleta e análise de dados retrospectiva e observacional. Os sujeitos desta pesquisa serão os pacientes com diagnóstico de Síndrome de Sjögren atendidos no HU e nos consultórios particulares de médicos reumatologistas instalados na cidade de Florianópolis. Para o grupo controle serão incluídos pacientes que consultam no Serviço de Atendimento à Saúde Comunidade do HU que realizam consulta de rotina. Os participantes com diagnóstico estabelecido de Síndrome de Sjögren e o grupo controle serão selecionados através do serviço de estatística do Hospital Universitário pelo registro de acordo com a classificação internacional de Doenças (CID- e/ou nas listas dos pacientes atendidos no Ambulatório de reumatologia no HU - UFSC. Os pacientes tomarão conhecimento da pesquisa através de correspondência domiciliar enviada com o termo de Consentimento e o pedido de autorização para participação do Estudo. Os pacientes poderão desistir da pesquisa ao reenviar em branco o termo de consentimento. Após a obtenção do consentimento as informações contidas nos prontuários serão analisadas e registradas de acordo com o interesse para o estudo. Serão abordados especificamente sexo, idade, cor, ascendência, história familiar, sinais, sintomas, resultados de exames laboratoriais como auto-anticorpos, eletroforese de proteínas, hemograma, marcadores de fase inflamatória, pesquisa de vírus C, anti-HIV, biópsia e Lábio, Rx de tórax, procura de doenças associadas, risco cardiovascular. Com este estudo espera-se encontrar uma associação existente entre pacientes de Síndrome de Sjögren e um risco cardiovascular aumentado com alterações principalmente em seu perfil lipídico.

IV - Comentários:

A pesquisa em questão apresenta a documentação exigida pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da UFSC. Ainda, o referencial metodológico se baseia na investigação qualitativa centrada na observação e análise de dados contidos em protocolos. Os participantes serão consultados sobre assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. A pesquisa se encontra bem construída e delineada. A pesquisa em questão poderá contribuir para melhorar o atendimento oferecido aos portadores de Síndrome de Sjögren. A considerar esses aspectos, somos de parecer favorável à aprovação da pesquisa pelo Comitê de Ética.

V – PARECER CEPESH:

(X) APROVADO

***Informamos que o parecer dos relatores foi aprovado, em reunião deste Comitê na data de 15 de dezembro de 2008.**


 Prof. Washington Portela de Souza
 Coordenador do CEPESH

APÊNDICE II – Ficha de avaliação

A avaliação dos trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina obedecerá os seguintes critérios:

1º. Análise quanto à forma (O TCC deve ser elaborado pelas Normas do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina);

2º. Quanto ao conteúdo;

3º. Apresentação oral;

4º. Material didático utilizado na apresentação;

5º. Tempo de apresentação:

- 15 minutos para o aluno;
- 05 minutos para cada membro da Banca;
- 05 minutos para réplica

DEPARTAMENTO DE: _____

ALUNO: _____

PROFESSOR: _____

NOTA

1. FORMA

2. CONTEÚDO

3. APRESENTAÇÃO ORAL

4. MATERIAL DIDÁTICO UTILIZADO

MÉDIA: _____ (_____)

Assinatura: _____